



(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 196 27 344 A 1

(5) Int. Cl. 6:
A 61 K 31/35
A 23 L 1/29

DE 196 27 344 A 1

(21) Aktenzeichen: 196 27 344.7
(22) Anmeldetag: 1. 7. 96
(43) Offenlegungstag: 8. 1. 98

(71) Anmelder:
Vitasyn GmbH Entwicklung & Vertrieb
Pharmazeutischer Produkte, 10789 Berlin, DE

(72) Erfinder:
Antrag auf Nichtnennung

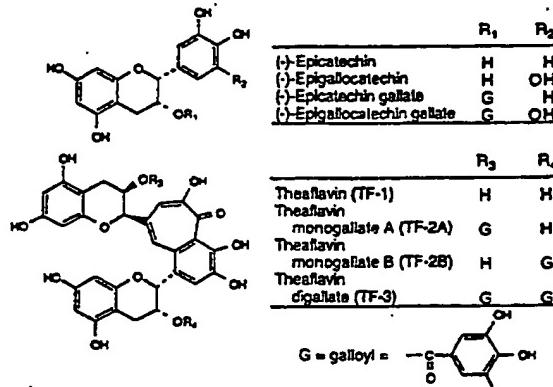
(56) Entgegenhaltungen:

Chem. Abstr. 124:185534;
Chem. Abstr. 124:37679;
Chem. Abstr. 121:163721;
Chem. Abstr. 117:146347;
Chem. Abstr. 115:214869;
Chem. Abstr. 112:240477;
Chem. Abstr. 111:160278;
Thromb. Haemostasis 75(6), 1996, 945-949;
Cancer Research 53(19), 1993, 4528-4533;

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Therapeutisch wirksame bzw. gesundheitsfördernde Zubereitung aus definierten Polyphenolverbindungen

(57) Zubereitung zur Nahrungsergänzung und/oder als Arzneimittel zur therapeutischen und/oder gesundheitsfördernden Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, enthaltend mindestens eine der Polyphenolverbindungen (-)-Epicatechin, (-)-Epigallocatechin, (-)-Epicatechin-3-gallat, (-)-Epigallocatechin-3-gallat, Theaflavin (TF-1), Theaflavin-monogallat A (TF-2A), Theaflavin-monogallat B (TF-2B), Theaflavin-digallat B (TF-3) und/oder ihrer Derivate (Abb.), zur oralen, enteralen, parenteralen, intramuskulären, intracutanen, subcutanen, externen, dermalen, nasalen, buccalen, sublingualen, vaginalen, rektalen Applikation.
Durch die Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung werden die genannten Stoffe oder Stoffgemische in geeigneter Menge/Dosierung in reproduzierbarer Weise dem menschlichen und tierischen Organismus zu therapeutischen, prophylaktischen und gesundheitsfördernden Zwecken nutzbar.



DE 196 27 344 A 1

Beschreibung

Therapeutisch wirksame bzw. gesundheitsfördernde Zubereitung aus definierten Polyphenolverbindungen. Reduktions- und Oxidationsvorgänge finden in jeder Zelle statt und sorgen dafür, daß Lebewesen chemisch gebundene Energie nutzen können.

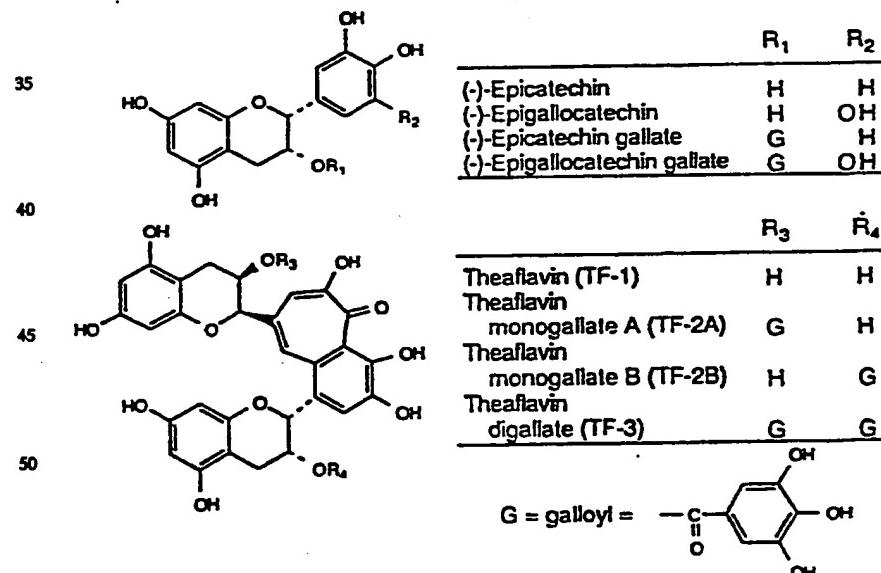
Bei der Energiegewinnung in der Zelle wird Sauerstoff in verschiedene chemische Verbindungen umgesetzt, auch in sogenannte freie Radikale. Freie Radikale sind sehr reaktionsfreudig und können Kettenreaktionen auslösen, die zu Schädigungen von biologischen Strukturen wie der Zellmembranen und/oder der DNA führen können.

Die pathophysiologische Rolle der freien Radikale ist in letzter Zeit Gegenstand intensiver Forschung. Nach dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse haben freie Radikale Einfluß auf Entstehung und Verlauf von

- Krebserkrankungen
- Rheuma
- Arteriosklerose
- Immunabwehrstörungen
- Hepatopathien
- entzündlichen Erkrankungen jeder Genese
- Schäden an biologischen Strukturen
- Infektionserkrankungen jeder Genese.

Um die negative Wirkung der freien Radikale aufzuhalten, bzw. zu verlangsamen, werden Antioxidantien im Organismus benötigt. Die körpereigenen Schutzsysteme gegen freie Radikale verlieren bei Belastungen durch Erkrankungen, Sport, Umweltbedingungen und mit fortschreitendem Lebensalter an Effizienz, daher bedürfen sie der gezielten Unterstützung von außen. Prophylaxe ist möglich durch regelmäßige Aufnahme bestimmter Lebensmittel, die ggf. durch Antioxidantien angereichert sind. Die wichtigsten bisher erforschten Stoffe zur Radikalentgiftung finden sich in Lebensmitteln, z. B. die Vitamine C und E, Carotinoide, Selen.

Besondere Bedeutung als Antioxidantien erlangen in der letzten Zeit sogenannte Phytochemikalien (z. B. Polyphenole), wie sie etwa in bestimmten Beerenarten, Knoblauch, Zitrusfrüchten, Sojabohnen und im Grüntee vorkommen:



Unterschiedliche Lebensgewohnheiten in verschiedenen Kulturreihen etwa im Vergleich zwischen Asien und Europa spiegeln sich wesentlich im Ernährungsverhalten wider. Daraus ergeben sich bezüglich der regelmäßigen Aufnahme antioxidantienreicher Lebensmittel große Unterschiede im Vergleich verschiedener Kulturreihen.

Ein ähnlicher Effekt ergibt sich auch durch krankheitsbedingt eingeschränkte Nahrungsauswahl. Hinsichtlich der Inzidenz einiger Krankheitsbilder bzw. prognostischer Risikofaktoren bestehen hochsignifikante Korrelationen zu spezifischen Ernährungsgewohnheiten.

Beispiel 1

In einer japanischen Querschnittsstudie an 1371 Männern ergaben sich verringert Serumcholesterol und -triglyceridwerte, ein verringelter atherogener Index sowie verbesserte Leberwerte durch den regelmäßigen

Genuß von grünem Tee. Die besten Werte wurden bei einer täglichen Aufnahme von mindestens zehn Tassen Grüntee beobachtet.

Beispiel 2

Die Krebs-Inzidenz in Ländern mit hohem Grüntee-Konsum (Japan, China) ist geringer als etwa in Mitteleuropa.

Beispiel 3

Langzeitdialysepatienten (HD = Hämodialyse) haben im Ergebnis einer 13-Jahres-Studie ein signifikant höheres Risiko, an einem Tumorleiden zu erkranken.

HD-Patienten haben eine geringe Antioxidantienzufuhr, da grüne Gemüse und Vollkornprodukte, die β-Carotin und Vitamin E enthalten, wegen des hohen Kaliumgehaltes kaum verzehrt werden dürfen.

HD-Patienten haben eine geringe Selenzufuhr und einen niedrigen Seien-Status. In Vitaminpräparaten für HD-Patienten ist β-Carotin und Vitamin E nicht enthalten, da die Gefahr der Akkumulation besteht. Nur wasserlösliche Vitamine werden substituiert. Die tägliche Flüssigkeitszufuhr ist für HD-Patienten streng limitiert auf 500–800 ml plus Restdiurese. Zum Ausgleich dieses Antioxidantiendefizites bei HD-Patienten bieten sich wasserlösliche, nichtflüssige Polypheophytin-haltige Zubereitungen an, z. B. aus grünem Tee.

Für folgende Bereiche wurde die Wirkung von Grünteeextrakt oder isolierten Einzelstoffen in Versuchen gezeigt.

Antikarzinogene Wirkung

In einem Mehrstufen Modell wurde die tumorhemmende Wirkung von Grünteeextrakten und isolierten Einzelstoffen an der Maus und der Ratte gezeigt. Bei Hauttumoren, Mammatumoren, Tumoren des Vormagens, der Lunge, der Speiseröhre, des Dünndarms und des Darms konnten Schutzeffekte zwischen 31 und 95% erzielt werden.

Antivirale Wirkung

An Zellkulturen wurde die Hemmung der Infektiosität von Influenza A- und -B-Viren ermittelt. Epigallocatechingallat und Epicatechingallat hemmt die reverse Transcriptase von HIV.

Antikariöse Wirkung durch antibakterielle Effekte

Grünteeextrakte, Theaflavin und Epigallochatechingallat hemmen die Glukosyltransferase des plaquebildenden Enzyms von *Streptococcus mutans*.

Antidiarhoische Wirkung durch antibakterielle Effekte

Tee-Extrakte wirken auf verschiedene Durchfallerreger bakterizid und inaktivieren das Toxin von *Vibrio cholerae*.

Wirkung auf den Serumlipidspiegel

Grünteeextrakte senken bei Ratten die Triglyceride. Für Epicatechingallat und Epigallocatechingallat wurde eine cholesterinsenkende Wirkung und Hemmung der LDL-Oxidation im Tierversuch gefunden, in einer epidemiologischen Studie an 1300 Männern wurde die senkende Wirkung auf Gesamtcholesterin, LDL und Triglyceride und ein HDL-steigernder Effekt gezeigt. LDL-Peroxide wurden unter Grüntee in geringerem Maße nachgewiesen.

Leberprotektive Wirkung

In der oben angeführten Studie ergab sich eine Senkung der Aspartat-Aminotransferase und Alanintransf erase, die eine Leberschädigung anzeigen.

Wirkung auf Herz, Blutdruck und Blutgerinnung

Bluthochdruck, durch Adrenalin induziert, konnte bei Ratten nach Grünteegabe gesenkt werden. Kollagen und Thrombin induzierte Blutplättchenaggregation wird durch Epigallocatechingallat vollständig gehemmt.

Blutzuckersenkende Wirkung

Bei Ratten konnte durch einen Grünteeextrakt der Blutzuckerspiegel von Streptozotocindiabetisierten Ratten gesenkt werden.

Allgemeine Empfehlungen zur Umstellung der Trinkgewohnheiten z. B. auf Grüntee hinsichtlich der nah zu

ausschließlichen Deckung der täglichen Flüssigkeitszufuhr sind in Mitteleuropa kaum durchsetzbar. Daraus ergibt sich in der vorliegenden Erfindung die Erfindungshöhe in dem Ansatz, die wirksamen Prinzipien vorwiegend pflanzlichen Ausgangsmaterials, z. B. Polyphenole des Grüntees, in verbrauchergerechter Zubereitung allgemein zugänglich zu machen. Im wesentlichen kommen hier Zubereitungen aus Grüntee in Betracht, da diese über einen hohen Anteil an wirkungsrelevanten Inhaltsstoffen (Polyphenole) verfügen.

5 Im einzelnen werden die Zubereitungen wie folgt z. B. als

- Pulver in abgeteilter und nicht abgeteilter Form
- Granulat
- Suspension
- Tablette
- Filmtablette
- Kapsel
- Dragee
- Lösung zur enteralen und parenteralen Applikation
- Extrakt
- Pulverextrakt zur Bereitung einer Trinklösung
- Suppositorium
- Klistier
- Salbe/Creme/Gel.

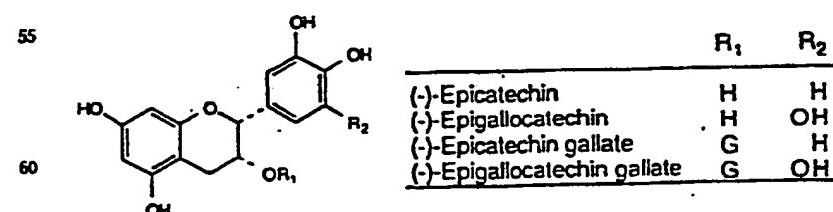
Bei der Herstellung der oben bezeichneten Darreichungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitungen kommen die jeweils aktuellen Verfahrensrichtlinien der Lebensmitteltechnologie bzw. der Pharmazeutischen Technologie zum Einsatz, hinsichtlich der Auswahl geeigneter und zugelassener Hilfs-, Träger-, Konservierungsstoffe etc.

25 Die genannten Darreichungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitungen stellen sicher, daß gesundheitsfördernde und/oder therapeutische Zufuhr- bzw. Dosierungsempfehlungen zu Polyphenolen vom Anwender regelmäßig umgesetzt werden können. Hier liegt ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal der erfindungsgemäßen Zubereitungen etwa gegenüber der Anwendung von Grüntee-Blättern als Aufgußgetränk/Genußmittel.

30 Bei letzterem unterliegt die Konzentration der relevanten Wirkprinzipien (Polyphenole) breiten Schwankungen, die durch die individuelle Art der Teezubereitung bedingt sind. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen z. B. aus Grüntee werden im Rahmen lebensmittelüblicher Zufuhrempfahlungen als Nahrungsergänzung, außerdem, nach Erfüllung der jeweils geltenden gesetzlichen Voraussetzungen, z. B. Normierung, Standardisierung, Zulassung, als Arzneimittel auf den Markt gebracht.

35 Grüner Tee (*Theae viridis folium*) unterscheidet sich vom Schwarzen Tee (*Theae nigrae folium*) nicht durch die Pflanze, sondern allein durch die unterschiedliche Aufbereitung der Teeblätter. Der Hauptunterschied zwischen den beiden Teesorten besteht in der Fermentation. Zur Gewinnung des Schwarztees wird dieser einem Fermentationsprozeß unterzogen, bei dem es vor allem zur Oxidation und Polymerisation der Polyphenole kommt. Die Fermentation führt zu wesentlichen Veränderungen der Polyphenol-Funktionen. Grünen Tee hingegen erhält man, indem die Fermente inaktiviert werden, und zwar durch Erhitzen des frisch geernteten Materials für wenige Minuten in rotierenden zylindrischen Behältern mit gespanntem Wasserdampf oder in flachen eisernen Pfannen. Anschließend wird maschinell etwa 30 Minuten gerollt, der Wassergehalt durch Trocknen auf 50% herabgesetzt, nochmals gerollt und an der Sonne getrocknet. Grüner Tee liefert sehr helle, klare und bitter schmeckende Aufgüsse. Bisher wurde Grüntee – wie Schwarztee – als Genußdroge wegen seiner anregenden Wirkung getrunken. Diese ist im Coffein begründet, das anregend auf das Zentralnervensystem wirkt. Neu wurde entdeckt, daß Grüntee mehrere Inhaltsstoffe mit antioxidativer bzw. antikanzerogener Wirkung enthält. Unter den verschiedenen Inhaltsstoffen des Tees sind die Polyphenole für die Wissenschaft von zunehmendem Interesse. Verantwortlich sind ihre offenbar gesundheitsfördernden bzw. -erhaltenden Eigenschaften. Grüntee-Polyphenole sind in erster Linie Flavanole. Ihre Molekülstruktur weist folgende Besonderheiten auf:

40 50 Phenylichroman-Grundkörper weisen in den Positionen 5 und 7 Dihydroxylfunktionen auf; zusammen mit dem Sauerstoff an Position 1 (Heterozyklus) führt dies zu einer hohen Nukleophilie an den Positionen 6 und 8.



Physiko-chemische Eigenschaften

65 Flavanole werden leicht zu korrespondierenden O-Quinonen oxidiert. Flavanole/Quinone fungieren als Wasserstoffakzeptor/Donator; sie interagieren mit reaktiven Sauerstoff-Spezies. Sie sind zur Chelatisierung von Metallionen fähig.

In-vitro und in-vivo-Untersuchungen zufolge fungieren Polyphenole als Antioxidantien und Antagonisten verschiedenster Tumorpromotoren. Sie neutralisieren Mutagene sowie Kanzerogene; außerdem verzögern sie das Wachstum von einer Reihe von Tumoren. Für die Grüntee-Polyphenol (-)-Epicatechin-3-gallat und (-)-Epigallocatechin-3-gallat ist die Hemmung der HIV-1 reverse transcriptase belegt. Für die Enzym-Inhibition ist der Galloyl-Rest in Position 3 der genannte Grüntee-Polyphenole essentiell.

5

Wirkungsmechanismen

- Bildung von Flavanol-Addukten mit elektrophilen Kanzerogenen (z. B. Inhibierung von Nitrosierungsreaktionen)
- Verdrängung von Tumorpromotoren von Rezeptoren auf Zellmembranen
- Inhibition von tumorpromotorvermittelter Aktivierung von proliferationssteuernden Enzymen (z. B. Protein-Kinase-C, Ornithin-Decarboxylase)
- Inhibition der reverse transcriptase von HIV-1 und anderer HIV-Typen, sowie sonstigen Enzymen und Strukturen von HIV-1 und anderer HIV-Typen
- Verminderung von oxidativem Stress
- > Senkung der Virusreplikationsrate
- > Einfluß auf den Transkriptionsfaktor NFkB
- > Erhöhung des intrazellulären Pools an reduziertem Glutathion

10

15

20

Dosierungsempfehlungen

- Nach derzeitigem Kenntnisstand liegt die therapeutische Dosierung der Polyphenole im Bereich von 300 mg bis 1200 mg pro Tag.

25

Anwendungsempfehlungen

Die erfundungsgemäße Zubereitung hat ein breites prophylaktisches, pharmakologisches, und therapeutisches Anwendungsgebiet, z. B.

- zur Prophylaxe und Therapie aller Zustände des oxidativen Stresses,
- zur Prophylaxe und Therapie von Intoxikationen, die über Radikalreaktionen Schädigungen von biologischen Strukturen hervorrufen können,
- zur Prophylaxe und Therapie von Tumorerkrankungen jeder Genese und ihrer Vorstufen,
- zur Prophylaxe und Therapie von Metastasen bei Tumorerkrankungen,
- zur Radikalentgiftung im Verlauf zytostatischer Chemotherapie,
- zur Radikalentgiftung im Rahmen der Strahlentherapie in der Onkologie,
- zur Prophylaxe und Therapie von Störungen der humoralen und zellulären Immunabwehr, z. B. bei Autoimmunerkrankungen, HIV, AIDS,
- zur Hemmung der reverse transcriptase von HIV-1 und anderer HIV-Typen, sowie sonstiger Enzyme und Strukturen von HIV-1 und anderer HIV-Typen,
- zur Prophylaxe und Therapie entzündlicher Erkrankungen jeder Genese,
- zur Prophylaxe und Therapie von Lebererkrankungen,
- zur Prophylaxe und Therapie von Infektionserkrankungen, ausgelöst durch Bakterien, Viren, Protozoen, etc.,
- zur unterstützenden Behandlung im Rahmen der medizinisch und/oder kosmetisch indizierten Reduktion des Körperegewichtes,
- zur Senkung des Blutzuckerspiegels,
- zur Prophylaxe und Therapie der Hypercholesterinämie,
- zur Senkung erhöhter Serum-Triglyceride,
- zur Verbesserung des atherogenen Index bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren,
- zur Prophylaxe und Therapie der Arteriosklerose,
- zur Verbesserung des Antioxidantienstatus bei Patienten mit Niereninsuffizienz, speziell bei Hämodialyse-Patienten mit eingeschränktem Ernährungsregime,
- zur Prophylaxe und Verlangsamung des vorzeitigen Altersverschleißes aller Gewebe bei Lebensumständen, die zu vorzeitigem Altersverschleiß führen,
- zur Prophylaxe und Therapie von Diarrhoen jeder Genese, zur Thrombozytenaggregationshemmung.

30

35

40

45

50

55

60

Patentansprüche

1. Zubereitung zur Nahrungsergänzung und/oder als Arzneimittel zur therapeutischen und/oder gesundheitsfördernden Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, enthaltend einen, mehrere bzw. alle der folgenden Stoff :
 - (-)-Epicatechin,
 - (-)-Epigallocatechin,
 - (-)-Epicatechin-3-gallat,
 - (-)-Epigallocatechin-3-gallat,
 - Theaflavin (TF-1).

65

Theaflavin-m-n-gallat A (TF-2A),

Theaflavin-monogallat B (TF-2B),

Theaflavin-digallat B (TF-3).

gewonnen aus

5 Camellia sinensis L. und/oder anderen pflanzlichen Ausgangsmaterialien und/oder durch partial-bzw. voll-synthetisch Verfahren in Form von

Ganzdrog und/oder

Drogenteilen und/oder

Extrakten und/oder

10 isolierten Einzelstoffen und/oder deren Gemische und/oder

Derivaten isolierter Einzelstoffe und/oder deren Gemische und/oder

partial- bzw. vollsynthetisch hergestellten Stoffen und deren Derivate und/oder

Gemischen partial- bzw. vollsynthetisch hergestellter Stoffe und deren Derivate.

Im einzelnen werden die Zubereitungen gefertigt z. B. als

15 — Pulver in abgeteilter und nicht abgeteilter Form

— Granulat

— Suspension

— Tablette

— Filmtablette

20 — Kapsel

— Dragee

— Lösung zur enteralen und parenteralen Applikation

— Extrakt

— Pulverextrakt zur Bereitung einer Trinklösung

25 — Suppositorium

— Klistier

— Salbe/Creme/Gel

zur

30 oralen, enteralen, parenteralen, intramuskulären, intracutanen, subcutanen, externen, dermalen, nasalen, buccalen, sublingualen, vaginalen, rektalen Applikation, die, soweit erforderlich, reproduzierbare Umsetzung von Zufuhr- bzw. Dosierungsempfehlungen hinsichtlich eines oder mehrerer der beanspruchten Stoffe erlaubt.

2. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur Prophylaxe und Therapie aller Zustände des oxidativen Stresses,

35 3. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur Prophylaxe und Therapie von Intoxikationen, die über Radikalkettenreaktionen Schädigungen von biologischen Strukturen hervorrufen können,

4. Zubereitung nach Anspruch I

— zur Prophylaxe und Therapie von Tumorerkrankungen jeder Genese und ihrer Vorstufen,

40 5. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur Prophylaxe und Therapie von Metastasen bei Tumorerkrankungen.

6. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur Radikalentgiftung im Verlauf zytostatischer Chemotherapie,

7. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur Radikalentgiftung im Rahmen der Strahlentherapie in der Onkologie,

45 8. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur Prophylaxe und Therapie von Störungen der humoralen und zellulären Immunabwehr, z. B. bei Autoimmunerkrankungen, HIV, AIDS,

9. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur Hemmung der HIV-1 reverse transcriptase und der anderer HIV-Typen, sowie sonstiger Enzyme und Strukturen von HIV-1 und anderer HIV-Typen,

50 10. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur Prophylaxe und Therapie entzündlicher Erkrankungen jeder Genese.

11. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur Prophylaxe und Therapie von Lebererkrankungen.

55 12. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur Prophylaxe und Therapie von Infektionserkrankungen, ausgelöst durch Bakterien, Viren, Protozoen, Virionen, Prionen etc.

13. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur unterstützenden Behandlung im Rahmen der medizinisch und/oder kosmetisch indizierten Reduktion des Körpergewichtes;

60 14. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur Prophylaxe und Therapie der Hypercholesterinämie,

15. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur Senkung erhöhter Serum-Triglyceride,

65 16. Zubereitung nach Anspruch 1,

— zur Verbesserung des atherogenen Index bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren,

17. Zubereitung nach Anspruch 1

DE 196 27 344 A1

- zur Prophylaxe und Therapie der Arteriosklerose,
 - 18. Zubereitung nach Anspruch 1,
 - zur Prophylaxe und Therapie von Störungen des Lipidstoffwechsels,
 - 19. Zubereitung nach Anspruch 1,
 - zur Prophylaxe und Therapie erhöhter Blutzuckerspiegel.
 - 20. Zubereitung nach Anspruch 1,
 - zur Prophylaxe und Therapie erhöhten Blutdrucks,
 - 21. Zubereitung nach Anspruch 1,
 - zur Verbesserung des Antioxidantienstatus bei Patienten mit Niereninsuffizienz, speziell bei Hämodialyse-Patienten mit eingeschränktem Ernährungsregime,
 - 22. Zubereitung nach Anspruch 1,
 - zur Prophylaxe und Verlangsamung des vorzeitigen Altersverschleißes aller Gewebe bei Lebensumständen, die zu vorzeitigem Altersverschleiß führen,
 - 23. Zubereitung nach Anspruch 1,
 - zur Prophylaxe und Therapie von Diarrhoeen jeder Genese,
 - 24. Zubereitung nach Anspruch 1,
 - zur Prophylaxe von Karies.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

- Leerseite -